

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

THÈSE

N°

POUR LE

593

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LEBOURGEOIS Jean

Né à MAYENNE (Mayenne), le 5 Juin 1910

GLUTATHION, GROSSESSE
et ACCOUCHEMENT

Président : M. COUVELAIRE, Professeur

IMPRIMERIE SIROT
58, rue Vieille-du-Temple
PARIS

GLUTATHION, GROSSESSE
et ACCOUCHEMENT

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LEBOURGEOIS Jean

Né à MAYENNE (Mayenne), le 5 Juin 1910

GLUTATHION, GROSSESSE
et ACCOUCHEMENT

Président : M. COUVELAIRE, Professeur

IMPRIMERIE SIROT
58, rue Vieille-du-Temple
PARIS



LE DOYEN : ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAIDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAL.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique-chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Professeurs sans chaire.....	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.
BESANÇON(Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FÉY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES..	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri)..	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL.....	Obstétrique.
LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY....	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ...	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROcq	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUIVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLE-			
RY-RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL.....	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A M. LE DOCTEUR LEMELAND

Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Accoucheur de l'Hôpital Saint-Louis
Chevalier de la Légion d'Honneur

A M. R. DELÉTANG

Docteur en Pharmacie,
Chef de Laboratoire à la Maternité de St-Louis

*A qui nous devons la documenta-
tion de ce travail.*

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
M. le Professeur COUVELAIRE

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

A une époque où l'étude de la physiologie cellulaire tend à prendre une importance de plus en plus grande en médecine parce qu'elle est susceptible, comme elle l'a prouvé, de donner lieu à des découvertes intéressantes, particulièrement en thérapeutique, une étude sur les rapports du glutathion et de la gestation nous a paru présenter quelque intérêt.

Avant d'aborder le sujet qui nous a été proposé par notre Maître, le D^r LEMELAND, accoucheur de l'Hôpital Saint-Louis, nous avons pensé qu'il était indispensable de faire un exposé rapide de la question « glutathion », de montrer ce qu'est ce corps, son importance dans la respiration tissulaire, l'importance qu'on tend à lui attribuer dans toute une série de faits biologiques, et surtout dans les phénomènes de croissance.

Nous avons ensuite cherché à assembler les éléments qui prouveraient l'influence du glutathion sur la grossesse, l'accouchement, et sur les suites de couches, insistant tout particulièrement sur certaines variations de son taux dans le sang lors de l'accouchement.

I

GENERALITES

Les cellules les plus profondes des organismes quels qu'ils soient respirent ; elles ont besoin d'oxygène, nécessaire aux oxydations qui président au métabolisme cellulaire, c'est-à-dire, à cet ensemble de transformations continues dans la cellule vivante, dues à l'apport de matériaux aptes à reproduire la substance fondamentale — le protoplasme — et à l'élimination des substances de déchet.

Le but des transformations intra-cellulaires est la synthèse du protoplasme à partir des lipides, protides, glucides et sels qui constituent les éléments de l'alimentation de l'être.

Cette synthèse résulte de réactions chimiques fort complexes, qui nécessitent non seulement des catalyseurs, mais un apport d'énergie (calories), énergie provenant de la combustion de certains corps, en particulier, les glucides.

C'est le mécanisme de cette combustion intracellulaire, que de nombreux chercheurs ont tenté d'élucider ; car, si certaines cellules dites aérobies empruntent directement l'oxygène à l'air ambiant, les cellules anaérobies n'obtiennent cet oxygène qu'indirectement par l'intermédiaire de composés oxygénés capables de libérer leur oxygène par un phénomène de réduction. D'ailleurs, les deux modes d'oxygénation se retrouvent dans les cellules aérobies.

Certaines molécules peuvent aussi être oxydées indirectement par soustraction d'hydrogène, celui-ci pouvant s'unir à certains corps « accepteurs d'hydrogène ». Soit de l'eau dont on soustrait l'hydrogène, de l'oxygène naissant est libéré qui se fixe sur des corps oxydables. Ainsi apparaît le rôle intéressant de ces accepteurs d'hydrogène qui sont capables de provoquer des oxydations alors qu'il n'y a pas d'oxygène libre, et ceci, grâce à un élément mobile qui est l'hydrogène (Hoppe-Seyler).

Ces oxydations à l'abri de l'air sont mises en évidence par les chimistes grâce à des réactions fort simples où l'on

voit, par exemple, un accepteur d'hydrogène coloré : le bleu de méthylène mis en présence, à l'abri de l'air, d'un corps réducteur, lui prendre son hydrogène en se décolorant — réduit, il est devenu une leucobase — et il a provoqué une oxydation. Citons l'expérience suivante qui est très démonstrative : en ajoutant à du lait de l'aldéhyde formique et en opérant en l'absence d'oxygène (dans le vide, par exemple), l'aldéhyde reste à cet état. Si l'on ajoute du bleu de méthylène, celui-ci se décolore et il apparaît de l'acide formique. Nous pouvons l'interpréter ainsi : le bleu de méthylène, accepteur d'hydrogène, a libéré de l'eau l'oxygène naissant qui oxyde le formol. Le lait agit par une substance que contiennent également les tissus, les cultures bactériennes, etc...

La recherche des substances qui dans les milieux organiques sont aptes à provoquer ces réactions d'oxygénation particulières, qui paraissent prendre une grande importance dans le métabolisme, a montré l'importance de corps organiques soufrés, ainsi que nous allons le développer ci-dessous.

Depuis LAVOISIER et SÉGUIN qui, en 1789, ont montré que la respiration est une véritable combustion avec combinaison d'oxygène et de carbone, source de chaleur et d'énergie ; SPALLANZANI qui montra l'absorption d'oxygène par les tissus, et Paul BERT qui mesura l'excrétion du gaz carbonique, les théories respiratoires tissulaires ont évolué. En 1861, PASTEUR découvrait les anaérobies pour lesquels l'oxygène libre constitue même un poison.

En 1880, Armand GAUTIER montrait que $\frac{1}{5}$ de l'oxygène utilisé par les animaux supérieurs est fourni par un mécanisme analogue à celui qui préside aux synthèses chez les anaérobies, cet oxygène ne provenant pas de la combustion des tissus par l'oxygène, ni de l'oxydation des glucides, protides ou lipides.

De REY PAILHADE, après une longue série de belles recherches, mit en évidence en 1888 un corps susceptible d'hydrogéner le soufre à froid pour donner de l'hydrogène sulfuré ; ce corps qu'il appela « philothion » existe dans la levure de bière (DUMAS), on l'en extrait par l'alcool fort.

De REY PAILHADE retrouva le philothion dans les tissus animaux et végétaux. Il observa de plus que les tissus dégageant le plus d'hydrogène sulfuré au contact du soufre sont ceux qui consomment le plus d'oxygène libre. Il en conclut

que cet hydrogène capable de se déplacer et qui existe dans les cellules vivantes joue un rôle important dans la respiration tissulaire. HEFFTER, en 1908, montrait que les propriétés réductrices des tissus vis-à-vis des colorants et du soufre étaient dues à la présence d'un corps possédant le groupement sulfhydrile, capable de perdre son hydrogène, pour donner le groupement thiol.

ISOLEMENT DU GLUTATHION

Le glutathion a été isolé par HOPKINS (2), en 1921, de la levure et de certains tissus animaux. Après lui avoir attribué comme formule celle d'un dipeptide, le glutamylcystéine, il montra en 1929 qu'il s'agissait en réalité d'un tripeptide, le glutamylcystéinyglycine de formule



La technique d'extraction de HOPKINS perfectionnée à la Faculté de Pharmacie de Paris dans les laboratoires du professeur FABRE, donne un rendement supérieur au précédent soit 1 à 3 pour 1.000 (3).

Enfin, la synthèse de ce tripeptide a pu être réalisée, ce qui confirme définitivement la formule.

PROPRIETES

Le glutathion est une poudre micro-cristalline blanche, légère, très soluble dans l'eau. Ses solutions aqueuses sont très acides. Il est constitué d'une molécule de cystéine, une molécule d'acide glutamique, une molécule de glycolle ; c'est un corps de formule chimique et poids moléculaire donnés.

Son hydrogène labile, en présence de traces de fer, lui permet de passer de la forme réduite, contenant de l'hydrogène, à la forme disulfure ou glutathion oxydé. Cette réaction réversible, à la base de tout l'intérêt biologique du glutathion, explique toutes les réactions intracellulaires. C'est ainsi que le glutathion oxydé se trouvant en présence, dans le milieu cellulaire, de corps les uns oxydables, les autres accepteurs d'hydrogène, prend leur hydrogène aux premiers, donc les

oxyde en devenant glutathion réduit, puis cède son hydrogène aux seconds en redevenant oxydé.

Le schéma suivant permet de résumer l'action du glutathion. :

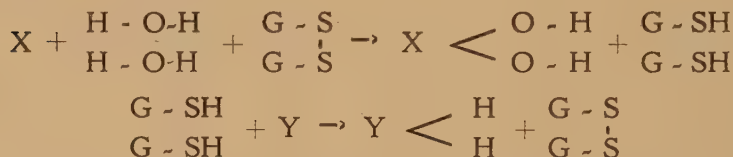
En simplifiant sa formule pour ne mettre en évidence que le radical physiologiquement intéressant, on peut écrire :

G - SH la forme sulfhydrile (réduite)

G - S - S - G la forme thiol (oxydée)

on a $2 \text{ G - SH} \rightleftharpoons \text{G-S-S-G} + \text{H}^2$

Si on désigne par X le corps oxydable, donc accepteur d'oxygène, et par Y l'accepteur d'hydrogène, le rôle du glutathion se résume ainsi :



Nous retrouvons par conséquent le glutathion à l'état primitif et prêt à recommencer cette réaction d'oxydo-réduction.

CARACTERISATION

Certaines réactions permettent de déceler le glutathion.

La réaction au nitroprussiate de soude caractérise les corps possédant le groupement sulfhydrile (-SH) et par conséquent le glutathion (grâce à la fraction cystéine).

Soit une solution de glutathion. On y verse une goutte de solution aqueuse récente de nitroprussiate de soude à 5 %, puis on verse de l'ammoniaque à la surface du liquide, on obtient un anneau rouge.

La réaction très sensible décèle un milligramme pour 100 centimètres cubes de liquide. Elle est positive avec tous les corps possédant le groupement sulfhydrile, comme la cystéine, mais pratiquement, pour le sang, par exemple, la cystéine et les autres composés sulfhydrilés ne comptent que pour un taux extrêmement faible.

D'autres méthodes peuvent caractériser le glutathion. Citons la réaction à l'acide phosphotungstique qui donne une coloration bleue.

Des réactions microscopiques ont été employées par JOYET-LAVERGNE pour la caractérisation « in situ » du glutathion. Elles sont basées sur la réaction au nitroprussiate de soude.

Il résulte de ce qui précède que la forme oxydée du glutathion doit être réduite au préalable (par un cyanure ou par l'hydrogène naissant) pour qu'elle puisse être caractérisée par les réactions énumérées.

DOSAGE DU GLUTATHION

I. — Méthode classique de TUNNICLIFFE (4) améliorée par R. FABRE et Mme RANDOIN (5).

Cette méthode de dosage du glutathion réduit utilise le pouvoir réducteur de ce corps, elle emploie comme oxydant une solution titrée d'iode :

On ajoute la solution titrée d'iode en contrôlant au fur et à mesure des affusions, si la réaction au nitroprussiate de soude pratiquée dans un tube à hémolyse sur une infime portion de la liqueur est toujours positive. Au moment où cette réaction est négative, il n'y a plus de corps sulfhydrilés en solution, partant plus de glutathion réduit. Cependant, certains auteurs tout en notant ce chiffre, ajoutent à ce moment dans la solution, de l'empois d'amidon et ajoutent la solution titrée d'iode jusqu'à ce qu'un excès d'iode colore en bleu l'empois. Dans ces conditions, si l'on prend ce chiffre, on exprime en glutathion non seulement les corps sulfhydrilés, mais aussi tous les corps réducteurs, solubles dans les solutions acides utilisées et susceptibles de titrer à l'iode dans ces conditions (à froid et en milieu acide).

Application au dosage du glutathion dans le sang (6)

Un poids connu de sang, 10 gr. environ, est prélevé par ponction veineuse dans un tube taré contenant 3 perles de verre et 10 cc. d'acide trichloracétique à 20 % ; on agite vigoureusement, on pèse et on filtre aussitôt sur Büchner, en entraînant tout le glutathion en lavant avec des solutions trichloracétiques à 10 %. L'extraction est terminée quand la liqueur de lavage donne une réaction négative au nitroprussiate de soude ammoniacal. La titration se fait aussitôt pour éviter l'auto-oxydation du glutathion réduit, avec de l'iode N/100, ou N/250, en utilisant le nitroprussiate de soude comme indicateur externe : sur une portion aliquote ou pratique le dosage du glutathion réduit à l'aide de la solution d'iode, la réaction au nitroprussiate pratiquée au fur et à mesure des additions d'iode s'atténue progressivement, traduisant la fin du dosage (c'est-à-dire, l'oxydation des dérivés sulfhydrilés).

En général, on note également la quantité d'iode susceptible de faire virer l'empois d'amidon (indicateur interne) ajouté à ce moment.

Application au dosage dans les tissus

La même méthode s'applique aux dosages dans les tissus. Les tissus sont broyés en présence d'acide trichloracétique à 10 %, on filtre sur Büchner puis on opère comme pour le sang (solution d'iode à N/100).

Dans les calculs qui donnent la valeur du glutathion, on tient compte de sa formule tripeptidique selon laquelle 1 cc. d'iode N/100 oxyde 3,07 mgr. de glutathion réduit.

Les chiffres du glutathion trouvés sont en général exprimés en mgr. pour 100 gr. de sang.

II — Méthode de BINET et WELLER (7)

La plupart des travaux sur le glutathion ont été effectués avec la méthode de TUNNICLIFFE que nous venons d'exposer. Récemment, Léon BINET et G. WELLER ont publié une méthode qui semble pleine de promesses et qui consiste essentiellement à précipiter, dans certaines conditions d'acidité bien précises, un complexe du glutathion et de cadmium. Ce précipité, dissous dans l'acide trichloracétique, est titré ensuite par l'iode en présence d'empois d'amidon.

Ce procédé aurait l'avantage, en engageant le glutathion dans ce complexe cadmique, de le séparer des autres corps réducteurs susceptibles d'interférer dans la méthode de TUNNICLIFFE.

III. — Méthodes diverses.

Nous citerons pour mémoire la méthode de PINCUSSEN et YOKOTA (1922), celle de KENNAWAY et HIEGER, celle de GAVRILESCU, celle de PERLZWEIG et DELRUE, celle de GABBE, qui ne sont que des modifications de la méthode de TUNNICLIFFE.

Un certain nombre de méthodes colorimétriques ont également été publiées. Celle de FLEMING (1931) utilise la réaction colorée produite par l'addition de nitroprussiate de sodium et de chlorure de sodium en milieu alcalin. Celle de MASON (1930) utilise un excès de ferricyanure pour oxyder le glutathion et dose le ferrocyanure formé au moyen de la réaction du bleu de Prusse. Celle de BRAIER et MARENZI (1932) est basée sur l'emploi du réactif phosphotungstique de FOLIN et Wu, le glutathion réduit (et tous les corps à groupement sulfhydrile) donnant en milieu alcalin une coloration bleue.

Citons enfin la méthode néphélométrique de MONCORPS et SCHMID (1932) qui transforme le soufre du glutathion en hydrogène sulfuré qui est oxydé et transformé en sulfate de baryum qu'on dose néphélométriquement.

Un point reste commun à toutes les méthodes lorsqu'il s'agit de doser le glutathion des tissus vivants : le glutathion et les corps à fonction sulfhydrile subissent très rapidement une hydrolyse hors de l'organisme. Il est donc important d'effectuer le dosage aussitôt le prélèvement effectué. Remarquons toutefois que la congélation retarde le phénomène.

En ce qui concerne plus particulièrement le sang, il y a lieu de prendre certaines précautions. C'est ainsi que le garrot devra être mis aussitôt avant la prise de sang; la stase veineuse modifiant les taux respectifs du glutathion sous sa forme réduite et oxydée. D'autre part, les troubles respiratoires, selon des expériences récentes de L. BINET et S. BARRET (8), sont susceptibles d'interférer.

DIFFUSION DU GLUTATHION

Le glutathion est constant dans toutes les cellules et l'on observe sa diffusion tant dans le règne végétal que dans le règne animal.

C'est chez les végétaux qu'on l'a d'abord trouvé. De REY PAILHADE le mit en évidence dans la levure et dans les jeunes pousses d'asperges. KOZLOWSKI trouva la réaction au nitroprussiate positive dans de nombreux organismes végétaux. JOYET-LAVERGNE le retrouve chez des Phanérogames, des Prêles, des Algues et des Champignons. WHITE, en 1920, a observé l'extrême diffusion du glutathion dans le règne végétal, sauf cependant dans les Algues; il insiste sur son abondance dans les tissus à respiration intense. CALLOW et ROBINSON ont trouvé beaucoup de glutathion chez des espèces à multiplication intense.

Dans le règne animal chez tous les sujets étudiés et appartenant aux groupes les plus variés : Protozoaires, Coelentérés, Mollusques, Echinodermes, Annélides, Arthropodes, Poissons, Mammifères, on a trouvé du glutathion. SHEARER trouva beaucoup de glutathion dans le sperme et les œufs de *Echinus miliaris*. JOYET-LAVERGNE le retrouva chez des Protozoaires. BLANCHETIÈRE et MELON trouvèrent des taux qui variaient avec les groupes étudiés.

REPARTITION ET ORIGINES DU GLUTATHION DANS L'ORGANISME

La teneur en glutathion des divers organes et tissus des Mammifères est variable. On note cependant que les organes glandulaires sont les plus riches, en particulier, le foie et la glande surrénale. Le sang le contient uniquement dans les hématies (25 à 40 mgr. pour 100 gr.).

L'organe le plus riche et, en même temps, celui qui semble jouer un grand rôle dans la formation du glutathion est la surrénale. LÉON BINET (9), pratiquant la perfusion des surrénales d'un chien avec du sang additionné d'acide glutamique et de cystéine (que nous avons vu faire partie des constituants du glutathion), observe que le sang efférent contient plus de glutathion que le sang initial. D'autre part, l'introduction dans l'organisme de l'hormone de la corticale surrénale entraîne une augmentation de la glutathionémie.

Les expériences de perfusion du foie de FABRE et SIMONET montrent que le glutathion réduit est si solidement fixé sur la cellule qu'il n'est libéré que si celle-ci est traumatisée.

D'autres glandes à sécrétion interne doivent influencer aussi par une action synergique sur la genèse du glutathion (hypophyse, pancréas).

Voici quelques chiffres des taux de glutathion réduit trouvés par LÉON BINET et BLANCHETIÈRE (10) dans les divers organes du chien :

Surrénale	482 mgr. p. 100 gr.	
Foie	310	—
Rein	284	—
Thyroïde	228	—
Muscle	213	—
Sang artériel	15	—

On voit donc la haute teneur en glutathion des surrénales (fait sur lequel LÉON BINET a souvent insisté).

Le glutathion est aussi assez abondant dans l'épiderme et dans le corps muqueux de MALPIGHI.

D'un point de vue général, LÉON BINET et WELLER utilisant leur méthode de dosage du glutathion rappelée plus haut arrivent aux conclusions suivantes (11) :

Le taux du glutathion oxydé varie suivant les tissus. Il est nul pour les uns, faible pour les autres, mais contrairement à certaines opinions basées sur des procédés de dosage différents, ce taux de glutathion pourrait dépasser largement les 10 % qui lui étaient assignés et même pourrait atteindre 25 à 50 % du taux de glutathion total.

Le taux de glutathion total des différents tissus est peu variable, les variations individuelles ne dépassant généralement pas 15 % d'après les auteurs et, en fait, cette valeur pourrait être considérée d'après eux comme une constante du tissu.

GLUTATHION ET CROISSANCE

L'étude du glutathion, facteur de croissance, apparaît d'un intérêt capital. Cette étude qui a été faite, tant dans le règne végétal que dans le règne animal, par ses résultats concordants, tend à montrer son influence prépondérante dans les phénomènes de croissance.

Les travaux multiples faits sur la question concluent tous au taux élevé du glutathion dans les tissus jeunes des animaux et des végétaux. On aboutit également à ce résultat que le taux du glutathion, très élevé au début de la croissance, décroît lentement ensuite. Le glutathion est le plus abondant dans les parties qui prolifèrent le plus ; il est plus abondant avant les phénomènes de mitose.

F. G. HOPKINS (12) attribuait dès 1916 un rôle à la cystéine dans la croissance.

Le pois n'a pas de glutathion réduit dans la graine sèche. L'hydratation de la semence amène dans les premières heures cette formation qui est des plus nettes lors de la germination (13).

L'étude du *Pélarгонium zonale* (BINET et MAGROU) (14) montre que le bourgeon terminal qui prolifère activement contient du glutathion à un taux beaucoup plus élevé que les autres parties de la plante. Ainsi pour le bourgeon terminal, les auteurs donnent 500, alors que pour la tige, ils trouvent 142, la feuille 136, pour une expérience. Ce qui tend à prou-

ver que pour les tissus jeunes en période de croissance, le glutathion est très abondant. Et d'ailleurs, cette augmentation du glutathion dans les tissus qui prolifèrent activement, se retrouve dans les processus pathologiques cancéreux (expérience des mêmes auteurs).

Léon BINET et MAGROU (15) ont aussi étudié l'influence de l'hyposulfite de soude sur la croissance du cresson ; ils ont observé que cultivé dans une solution à 1 %, taux optimum, la croissance des plantes cultivées est plus intense que celle des témoins. De même pour DENNY la croissance des tubercules de pommes de terre est stimulée par la thio urée et divers corps à fonction sulfhydrile.

SHEARER a observé que le sperme et les œufs de *Echinus miliaris* renferment des quantités appréciables de glutathion réduit ; le taux augmente d'ailleurs instantanément dans l'œuf dès sa fertilisation, cette augmentation étant déjà appréciable au bout d'une minute.

H. A. MURRAY montre la teneur élevée du glutathion chez l'embryon de poulet au début de son développement, teneur qui va diminuer peu à peu avec l'augmentation de la taille.

THOMPSON et VOEGTLIN, BINET et ARNAUDET (16) observent que chez le rat blanc les tissus s'appauvrissent en glutathion au fur et à mesure des progrès de la croissance. Ils dosent le glutathion dans le foie aussitôt après la naissance et jusqu'au 60^e jour de la vie ; un mois après la naissance, le glutathion a baissé de moitié ; il est le tiers du taux initial au bout de 2 mois. Mêmes résultats chez les embryons de souris ; il y a un chiffre élevé de glutathion en rapport avec la rapidité de la croissance des cellules et d'exagération du métabolisme cellulaire. HIRSCH, chez le jeune lapin, montre que les tissus ont une teneur en glutathion réduit élevée alors que la concentration du glutathion du sang est basse au cours de la croissance.

Au cours de la croissance, la concentration des tissus diminue et celle du sang augmente.

BINET et MAGROU prenant un lot de têtards de même origine, mettent les uns dans l'eau de source, les autres dans l'hyposulfite de soude à 1 0/00, les têtards soumis à l'hyposulfite se métamorphosent plus vite que les témoins, l'apparition progressive des pattes, la régression de la queue est beaucoup plus précoce chez les animaux traités.

REIMANN (17), en 1930, traitant la peau rasée de rats et de souris avec une solution d'un corps à fonction sulfhydrile pratique ensuite des coupes histologiques sur lesquelles l'épithélium traité est 2 à 3 fois plus épais que l'épithélium témoin. Donc, il y a stimulation de la division cellulaire.

HAMMET (18) a montré, dans des travaux très intéressants, que le glutathion stimule la multiplication cellulaire, aux dépens d'ailleurs de la croissance par augmentation de volume des cellules. Il assimile même le glutathion à une hormone de la division cellulaire. Des pansements humides, maintenus sur la peau et imbibés de corps à fonction sulfhydrile, excitent les processus de réparation des tissus, de bourgeonnement et de cicatrisation (19).

Ce serait ainsi l'hormone de blessures de HADERLANDT. Et ce rôle d'activateur et même de générateur de croissance a été si bien reconnu que les milieux de culture physiologiques modernes utilisent entre autres constituants le glutathion (CARREL).

Après ces vues générales sur les rapports du glutathion et de la croissance, puisque nous étudierons ensuite les facteurs pathologiques de variation du glutathion, voyons tout de suite ce que devient le glutathion dans les tissus cancéreux dont on connaît le pouvoir de multiplication cellulaire illimité.

VOEGLIN, JONHSON et DYER (20), en 1924, montrèrent que la partie vivante d'une tumeur est plus riche en glutathion que le tissu normal. En 1926, VOEGLIN et THOMPSON montrèrent que la portion nécrotique du cancer est pauvre ou dépourvue de glutathion et que la glutathionémie diminue quand la tumeur est en pleine croissance.

Cependant, la haute teneur en glutathion ne caractérise pas les tumeurs malignes, puisque le foie et les tissus embryonnaires en contiennent autant et même davantage (FIRKET) (21).

Nous avons cité plus haut les belles expériences de BINET et MAGROU sur les tumeurs artificielles développées sur le *Pélagonium zonale*.

On a étudié chez les cancéreux la glutathionémie. Elle est inférieure à la normale, ce qui ne doit pas étonner, étant donné que le nombre des globules sanguins est diminué par suite de l'anémie (22) et qu'ils représentent seuls dans le sang les supports de glutathion.

ETATS PATHOLOGIQUES ET GLUTATHION

Anémie. — La glutathionémie est diminuée au cours des anémies, cela tient à la diminution du nombre des hématies, car le taux du glutathion globulaire est augmenté. Dans certains cas même, le taux du glutathion sanguin resterait constant alors que l'hémoglobine serait réduite de moitié. Dans l'anémie expérimentale, il y aurait augmentation de taux du glutathion intraglobulaire.

Tuberculose. — Il semble que le taux du glutathion réduit des tissus soit relativement stable (DELORE).

AMELIO et BORSALINO (23) montrent que dans les types fibreux et ulcérocaséux, la tuberculose ne modifie pas la glutathionémie, celle-ci diminuant au contraire si l'affection est étendue et retentit gravement sur l'état général.

DUFOURT et PERROT, en 1933, montrent que la glutathionémie reste normale dans les tuberculoses à forme favorable et qu'elle diminue dans les formes évolutives sans cependant qu'on puisse voir un rapport étroit entre la glutathionémie et la nature de la gravité des lésions.

Pour BETHOUX (24) cependant la glutathionémie s'abaisse avec le degré de gravité de la tuberculose pulmonaire chronique, et le fléchissement des moyens de défense.

Affections hépatiques. — Dans la plupart de ces affections, les auteurs trouvent un abaissement de la glutathionémie. En particulier, au cours des ictères, la glutathionémie diminue, non par *anémie*, mais par diminution du glutathion globulaire. (VARELA MUNILLA et DUOMARCO) (25).

La glutathionémie diminue dans les cirrhoses, dans les cas de calcul du cholédoque, dans la dégénérescence aiguë du foie après intoxication.

Etats rhumatismaux. — La glutathionémie des goutteux est inférieure à la normale (LABBÉ, NEPVEUX). La carence en soufre des tissus articulaires des rhumatisants chroniques est certaine ; l'insuffisance du glutathion est la règle. (LOEPER, MAHOUDEAU, TONNET).

Intoxications. — Certains auteurs ne trouvent aucune modification notable du taux de glutathion des divers organes dans certaines intoxications.

En 1934, ACHARD et Mlle LÉVY (26) étudient l'action de quelques gaz toxiques sur la glutathionémie ; il y a abaissement ou augmentation suivant les cas.

Mlle REGNIER (3) montre, en 1934, que le glutathion administré pendant l'intoxication du cobaye par l'acide cyanhydrique au moment où la mort va survenir, rétablit l'animal par le déclenchement d'une sorte de respiration artificielle permettant l'élimination du poison.

Dermatoses. — Abaissement de la glutathionémie temporaire et contemporaine de la poussée cutanée.

Diabète. — L'hyperglycémie entraînerait l'hypoglutathionémie.

En moyenne, il semble qu'un bon nombre d'états pathologiques s'accompagnent d'hypoglycémie.

II

Dans la première partie de cette étude, on a tenté d'exposer rapidement ce qu'est le glutathion, ses réactions, son dosage, son importance physiologique. Avant d'examiner ce que devient le glutathion dans l'état puerpéral, nous allons rappeler quelques travaux qui ont montré l'influence du glutathion sur les fonctions sexuelles.

JOYET-LAVERGNE (27), après des travaux poursuivis assidûment sur l'étude physiologique de la sexualité, a énoncé cette loi :

« La valeur du pouvoir d'oxydation intracellulaire est un caractère de sexualisation du cytoplasme. Dans une espèce, les cellules polarisées dans un sens femelle ont un pouvoir d'oxydation inférieur à celui des cellules polarisées dans le sens mâle. »

Or, les dérivés sulfhydrilés sont à la base de ce pouvoir d'oxydation.

CHANTON (28) a recherché, dans de belles expériences, l'influence des glandes sexuelles sur la teneur en glutathion réduit du sang des coqs et des poules. Il a trouvé que la glutathionémie des Gallinacés était assez élevée, mais que les chiffres variaient avec l'état sexuel des animaux ; que chez les Gallinacés normaux, la glutathionémie est plus basse chez la poule que chez le coq.

De sorte que si la glutathionémie moyenne chez la poule répond au chiffre 49, chez le coq elle est de 85.

L'auteur a recherché ensuite ce que devient la glutathionémie chez l'animal castré, et il donne des chiffres obtenus par la méthode de TUNNICLIFFE.

Chapons d'origine mâle : 57,3 mgr. pour 100 cc. de sang,
(Coqs normaux : 85 mgr.)

Chapons d'origine femelle : 63,56 mgr.

(Poules normales : 49 mgr.)

d'où l'auteur conclut à un rapport étroit entre la présence des glandes génitales et la glutathionémie.

Si ces glandes sont enlevées, la teneur du sang en glutathion varie en de fortes proportions. La glutathionémie semble

se stabiliser autour d'une valeur identique chez les chapons d'origine mâle ou femelle.

Les expériences de CHANTON sur des coqs féminisés, des poules masculinisées, et des intersexués, de greffes hétérologues et de greffes mixtes montrent le conditionnement de la glutathionémie par l'état sexuel : les glandes génitales jouent un rôle primordial dans la glutathionémie ; celle-ci est caractéristique du sexe et de même du sexe néoformé.

Léon BINET et P. GLEY (29) ont aussi recherché l'influence des gonades sur la teneur en glutathion des tissus, et ils ont trouvé que d'un sexe à l'autre, les chiffres sont de même ordre pour les tissus et organes. Seule, la glutathionémie varie chez les uns et les autres avec une différence de 32 % en faveur des mâles. Cependant, les auteurs font remarquer que le glutathion est localisé dans les globules rouges et que ceux-ci sont plus nombreux dans le sexe mâle.

Notons donc tout de suite l'intérêt qu'il y a de rechercher le rapport existant entre le taux de glutathion sanguin et le nombre des globules, pour avoir des résultats rigoureux.

Nous reviendrons sur ce fait à propos des dosages effectués chez la femme lors de l'accouchement, où l'on doit vérifier que des variations dans le glutathion sanguin ne sont pas dues à l'hémorragie.

Entrons maintenant dans l'étude des rapports entre le glutathion de l'organisme et la gestation ; voyons les perturbations apportées par le développement du nouvel être dans le métabolisme de ce corps.

Nous allons recueillir un certain nombre de faits concernant les variations de taux du glutathion dans les différents organes maternels, surrénales, utérus, et suivre les variations de la glutathionémie avec l'évolution de la grossesse et l'accouchement.

On sait que le glutathion est un facteur de croissance, mais ce qu'il faudrait élucider, c'est son comportement à partir des organes générateurs jusqu'à l'utilisation par l'embryon. De nombreux points de cette chaîne sont obscurs. Le glutathion arrive-t-il préformé à l'enfant, traverse-t-il le filtre placentaire ou ne se forme-t-il que derrière cette barrière et cela à partir de ses composants ?

Si l'organisme maternel fait la synthèse du glutathion qui

doit profiter au jeune, des variations importantes du taux de glutathion à un moment donné ne sont-elles pas capables de troubler sérieusement l'équilibre maternel ?

Ce problème des mobilisations gravidiques, aussi bien pour le glutathion que pour la plupart des matières qui servent à l'édification de l'être nouveau n'est pas résolu. Ces matières elles-mêmes, aussi bien que les hormones que l'on sait avoir une influence sur la croissance, subissent à différents stades des modifications, mais le mécanisme du passage de la mère au fœtus reste l'objet d'hypothèses.

Entre la mère et le fœtus, il y a le placenta, douanier sévère des échanges, tant dans un sens que dans l'autre. Il veille à ce que le métabolisme de la matière première, les mobilisations excessives qui se produisent chez la mère servent le fœtus sans lui nuire ; d'autre part, il défendrait la mère contre les albumines fœtales.

Au sujet du comportement du placenta, deux théories se disputent la préséance, l'une mécaniste, l'autre vitaliste.

La théorie vitaliste prétend que la villosité choriale modifie les molécules maternelles pour les transmettre au fœtus. Le placenta n'est pas un simple filtre, mais doit être considéré comme un organe glandulaire « au niveau duquel l'osmose le cède en importance aux phénomènes de remaniement et d'élaboration » (VIGNES) (30). La grosse et complexe molécule d'albumine serait dissociée par une protéase en molécules plus petites pour pouvoir franchir le revêtement des villosités. On aurait retrouvé au niveau du placenta, dans ses macérations, un certain nombre de ferments (mais ne sont-ils pas uniquement liés à la vie des protoplasmes placentaires ?) (VIGNES).

D'après la théorie mécaniste, seul intervient dans les échanges le facteur tension osmotique. Il s'agit d'une simple diffusion (études de NICLOUX sur la diffusion de l'alcool chez le fœtus). Dans le même sens, portent les remarques de SLEMONS, pour lequel un grand nombre des éléments chimiques contenus dans le plasma maternel et fœtal sont sensiblement à la même concentration dans les deux milieux. Ces éléments sont à molécules relativement simples : acides aminés, glucides, sels, etc... Pour les partisans de cette théorie, les villosités choriales constituent une membrane perméable séparant deux sangs, qui se modifient sans cesse par rupture d'équilibre osmotique et tendent à s'identifier.

Comme toujours, les deux ordres de faits mécaniques et vitaux doivent se retrouver en réalité, car la villosité ne reste pas immuable dans le temps. On sait qu'une villosité comprend une couche de cellules profondes, couche de Langhans, recouverte d'une couche superficielle syncytiale ou plasmode, ces deux couches, comme dans une villosité intestinale, servant d'enveloppe à un système vasculaire qui s'est capillarisé.

Or, dans les derniers mois, la couche de Langhans disparaît. Il ne reste donc plus que la couche superficielle syncytiale. Il semble qu'à ce moment on puisse plus facilement parler de membrane.

Si on examine le passage de l'albumine de la mère au fœtus, l'opinion générale est qu'elle ne passe pas en nature. Ce qui passerait, ce sont des molécules azotées moins complexes avec lesquels le fœtus ferait la synthèse de ses propres albuminoïdes. La désagrégation de la grosse molécule en albumose, leucine et tyrosine résulterait de l'action d'un ferment contenu dans le syncytium. En réalité, pour Vignes, l'azote qui diffuse de la mère au fœtus existe dans le sang de la mère sous des formes simples non protéiniques au même taux chez les deux. Le fœtus synthétise son albumine avec les acides aminés et substances analogues prélevées chez sa mère grâce à quoi il réalise sa croissance.

Pour le glycogène, il existe dans le placenta maternel, mais non dans le placenta fœtal. Il ne passe pas dans le fœtus tel quel, un ferment le transforme en glucose, le remet en circulation sous forme d'un produit soluble ; le glycogène se reconstitue dans la circulation fœtale et s'emmaganise dans le foie.

Soit le bilan du calcium : l'enfant né à terme contient 40 à 50 grammes de chaux qui s'est fixée pendant les derniers mois. L'origine de ce calcium, dans une première hypothèse, provient de la ration alimentaire de la mère qui suffirait à la nutrition du fœtus. Dans une deuxième hypothèse (Kirk), le fœtus puise dans les réserves de la mère (squelette, dents) si bien que le sang maternel transporte un excès de chaux. Là encore, s'il y a utilisation des réserves, il y a emploi de calcium alimentaire et cette mobilisation intense dans certains cas amène ces effets d'achèvement de squelette maternel, ces dépôts calcaires dans la caduque placentaire ; dans d'autres cas, la prédominance de la décalcification sur l'emploi du calcium alimentaire entraîne l'ostéomalacie.

Dans ce mécanisme de passage d'un certain nombre d'éléments interviennent des lois, lois des exigences fœtales, lois de la maturation, lois du gain maternel.

Étudions certaines hormones dont l'influence semble parfaitement démontrée dans la croissance : soit l'hormone thyroïdienne, dans la grossesse le volume de la thyroïde est augmenté, l'hormone étant probablement indispensable à la bonne marche de la gestation. VIGNES a montré que la faculté de produire la fécondation et la gravidité chez les hypothyroïdiennes pouvait résulter de l'absorption d'extraits thyroïdiens, les avortements survenant dans les insuffisances.

Il y a certainement une influence sur le produit de la conception et sur la fibre utérine une action de maturation. De même, action sur la croissance du bassin, action morphogène, action métabolique. ARON affirme le non passage de l'hormone à travers le bassin.

Les capsules surrénales sont augmentées pendant la grossesse. L'augmentation assez précoce regresse dès l'accouchement si la femme n'allait pas. Sinon, l'hypertrophie augmente encore plus ; il y a augmentation de la teneur des cellules en lécithine et cholestérol. La médullaire contient plus d'adrénaline qu'en dehors de la gestation. Le glutathion augmente progressivement pendant toute la grossesse, fait que nous allons retrouver et étudier plus à fond.

Nous avons ainsi témoignage de l'excitation de la glande, en réponse à un besoin de l'organisme. Mais il y a de même hypertrophie dans les états de souffrance organique aiguë ou chronique, l'exercice prolongé, l'inanition et l'infection.

Les capsules surrénales sont nécessaires à la bonne marche de la grossesse. On observe l'avortement par surrénalectomie. Pour NEU et LUDWIG, la surrénale agit dans l'accroissement et la maturation du muscle utérin qui amènerait petit à petit la fibre utérine au seuil de la contractibilité nécessaire à la parturition.

L'hypophyse est augmentée ; elle interviendrait dans le métabolisme gravidique des albumines, glucides, lipides et calcium.

GLUTATHION et SURRENALES PENDANT la GESTATION

Après cet aperçu rapide sur la façon dont se comportent pendant la grossesse un certain nombre des matières premières indispensables à l'édification du jeune être, examinons le cycle du glutathion ou tout au moins rassemblons les données de l'observation.

Il est tout naturel de commencer cette étude par l'organe qui serait, pour BINET, à l'origine du glutathion, qui semblerait le synthétiser, soit par la surrénale, dont on a vu l'augmentation de volume pendant la grossesse — surrénale dont l'ablation entraîne l'avortement.

Rappelons que BINET a montré que chez la chienne la surrénale est de tous les organes celui qui a le taux le plus élevé en glutathion, en moyenne 482 mgrs pour 100 gr. de tissu, résultats retrouvés chez le rat blanc par MAZOCCHIO et HOUSSAY.

BINET, ARNAUDET et BLANCHETIÈRE (31), étudiant les variations physiologiques, observent que « chez la chienne, la gravité comme la castration ont une répercussion considérable sur le chiffre trouvé dans l'organisme » et les auteurs donnent des chiffres impressionnants :

— Alors que 10 mois après ovariectomie le taux dans la glande de la chienne opérée tombe à 327 mgr. pour 100 gr. de tissu (soit une diminution de 30 %) — la gravité agit d'une façon opposée.

L'observation de chiennes, les unes pleines, les autres venant de mettre bas, leur donnent entre autres les résultats suivants, exprimés en mgr. de glutathion pour 100 gr. de tissu :

Poids de l'animal en kgs	Période de gravité	Taux en glutathion
11	Début	441
15,5	Début	437
13	Milieu	647
15	Milieu	557
12,5	Fin	786
29	Fin	792
15,5	Fin	772
22	Mettant bas	714
17,5	24 h. après mise bas	677

d'où la conclusion qui s'impose devant ces chiffres :

« La gravité chez la chienne déclanche une forte élévation du taux en glutathion des glandes surrénales qui paraît augmenter jusqu'à la fin de la gestation. »

GLUTATHION, SANG ET GROSSESSE

Que devient la glutathionémie pendant la grossesse ?

C'était un point qui ne devait pas manquer d'attirer l'attention des chercheurs, d'autant que de nombreux travaux ont été faits pour établir la teneur du sang en glutathion dans les circonstances normales ou pathologiques. On a naturellement pensé qu'il pourrait y avoir similitude entre le glutathion et certaines substances du sang (substances globulaires comme l'hémoglobine).

Deux auteurs, RAICES (32) et SALA (33) ont étudié la glutathionémie dans la grossesse. Ils opèrent pas la méthode de Woodward et Fry.

Ils donnent d'abord des chiffres normaux de la glutathionémie chez la femme non enceinte, soit :

25-41 mgr. % pour le glutathion réduit.

37-47 mgr. % pour le glutathion total.

6-11 mgr. % pour le glutathion oxydé.

Pour RAICES, dans des grossesses d'âges différents, le sang contient des quantités de glutathion réduit oscillant entre les limites normales, la quantité maxima étant de 48,18, la quantité minima de 25,47.

Pour SALA, la proportion de glutathion réduit du sang tend à diminuer pendant la grossesse et d'autant plus qu'on fait des recherches dans des gestations plus jeunes.

La proportion du glutathion total suit une marche parallèle.

Le glutathion oxydé, bien qu'il se maintienne dans des limites normales, a tendance à s'élever par rapport aux deux autres. A la fin de la gestation, il n'y a pas de variations en ce qui concerne les trois formes de glutathion. On observe une diminution au fur et à mesure qu'on s'éloigne des douleurs.

Au cours de l'accouchement, le glutathion a tendance à se maintenir dans des proportions voisines à la limite même considérée comme normale.

SALA, comme d'autres chercheurs, a trouvé que le sang du cordon ombilical est plus riche en glutathion réduit et glutathion total que le sang maternel ; le sang du nouveau-né serait plus riche que le sang du cordon.

GLUTATHION ET ACCOUCHEMENT

H.-J. LEMELAND et R. DELÉTANG (6) estimèrent qu'il y avait lieu d'étudier la perturbation qu'amenait dans la glutathionémie la fin de la gestation, le travail et l'accouchement. Dans leurs recherches, les dosages sont effectués par la méthode de Tunnicliffe, modifiée par Mme Randoïn et R. Fabre.

Les valeurs de glutathion réduit trouvées par l'expérimentation sont données par deux chiffres : l'un, G, obtenu par l'utilisation du nitroprussiate de soude comme indicateur externe, l'autre, G', au moyen de l'empois d'amidon, comme indicateur interne. Les résultats obtenus sont parallèles :

« L'accouchement coïncide avec une chute importante de la glutathionémie qui commence au début du travail et se termine quelques jours après l'expulsion du fœtus — chute évaluable à 20% en moyenne. »

Mais cette chute n'était-elle pas imputable à une diminution des hématies due à l'hémorragie ? Il fallait démontrer que ce qui diminuait, c'était bien la valeur du glutathion dans un globule.

C'est en effet ce qui a pu être prouvé par les auteurs :

— Ils ont déterminé dans plusieurs cas le volume globulaire du sang étudié en le centrifugeant dans des conditions définies — ce qui permet d'obtenir la proportion pour 100 d'hématies du sang étudié.

— La concentration du glutathion dans les hématies se calcule en divisant le chiffre exprimant en mgr. la teneur pour 100 gr. de glutathion réduit par le volume globulaire, c'est ce que les auteurs appellent la « concentration globulaire du glutathion », C Gl G (comparable à la valeur globulaire du sang en hémoglobine).

G = glutathion réduit (nitroprussiate de soude = indicateur externe).

G' = glutathion réduit (empois d'amidon = indicateur interne).

V.G. = volume globulaire.

C Gl G = conc. globulaire du glutathion, correspond à G.

C Gl G' = conc. globulaire du glutathion, correspond à G'.

Dans les résultats, 1 cc. d'iode N/100 oxyde 3,07 mgr. de glutathion réduit, G et G' sont exprimés en mgr. pour 100 gr.

de sang total auxquels correspondent les deux valeurs de la concentration.

Voici trois séries de chiffres qui ont été publiés par H.-J. LEMELAND et R. DELÉTANG où l'on pourra observer la chute de la glutathionémie pendant le travail :

	G	G'	VG	CGIG.	CGIG'
1)					
11 h. 45, début du travail	19	28	26,7	0,71	1,07
13 h. 45, accouchement					
17 h.	14	24	26	0,53	0,94
2)					
6 h. début du travail					
11 h.	26	46	42,6	0,61	1,10
21 h. 15, accouchement					
23 h. 15	21	35	40	0,52	0,87
2 jours après	33	46	42	0,78	1,08
3)					
2 h. début du travail					
7 h.		42	35,3		1,18
8 h. accouchement					
10 h.		36	36		1,18
le lendemain		40	36		1,11

Citons quelques observations de femmes enceintes chez lesquelles on a fait des dosages du glutathion dans le sang avant et après l'accouchement et plus particulièrement pendant le travail :

1^{re} OBSERVATION : Mme D...

Il s'agit d'une primipare de 17 ans. L'accouchement, absolument normal à terme, a lieu le 1-4-36.

L'accouchement a lieu à 12 h. 30, la délivrance complète à 12 h. 50. Une prise de sang a été faite avant l'accouchement à 10 h. du matin alors que la dilatation était à 5 francs ; le dosage a été fait aussitôt ; une autre prise a été faite à 15 h.

Deux dosages sont fait ultérieurement le 3 et le 7-4-36.

	G'	VG	CGIG'
1-4-36 10 h.	43	39	1,19
accouchement			
1-4-36 15 h.	34	40	0,8
3-4-36	32	38,5	0,8
7-4-36	35	39	0,8

On a observé une chute de glutathion pendant 48 heures. Ensuite, il y a eu un retour lent vers la normale.

En 5 heures, le taux de glutathion réduit a baissé de 20 % ; la chute s'est accentuée encore pendant 24 heures.

Du 2^e jour après l'accouchement jusqu'au 5^e jour, l'augmentation du glutathion réduit n'est due qu'à l'augmentation du nombre des hématies, sans concentration du taux de glutathion intraglobulaire.

2^e OBSERVATION : Mme P...

Grossesse normale à terme, les membranes sont intactes ; accouchement le 22-4-36, à 14 heures.

		<u>G'</u>	<u>VG</u>	<u>CGIG'</u>
22-4-36	11 h.	44	35,2	1,2
accouchement				
22-4-36	16 h. 30	32	35,6	0,8
24-4-36		37	35,5	1
29-4-36		43	35,3	1,2

En 5 heures 30, intervalle qui sépare les deux premiers dosages et qui comprend l'accouchement, G-SH sanguin a baissé de 25,9 % ; 48 heures après, G-SH a remonté de 13 % ; 7 jours après, le glutathion a encore monté de 16 %, encore inférieur au taux observé 3 heures avant l'accouchement.

3^e OBSERVATION : Mme V...

Cette grossesse normale a été observée à partir du 8^e mois jusqu'à l'accouchement qui a eu lieu à terme le 4-4-36, à 16 heures.

		<u>G'</u>	<u>VG</u>	<u>CGIG'</u>
21-3-36		43	27,4	1,5
30-3-36		46	27,5	1,6
4-4-36		49	27,6	1,7
accouchement				
4-4-36		35	27	1,2

Pendant les 15 jours qui précèdent l'accouchement, le glutathion croît de plus en plus : 8,8 % dans les 9 premiers jours et 25,8 % dans les 5 jours précédant l'accouchement.

Dans le temps de l'accouchement, le glutathion sanguin a baissé de plus de 30 %.

4^e OBSERVATION :

Mme P... a fait une grossesse normale, un accouchement normal

à terme le 1-5-36 ; elle a été suivie pendant les deux mois qui ont précédé l'accouchement.

	<u>G'</u>	<u>VG</u>	<u>CGIG'</u>
29-3-36	45	29	1,5
5-4-36	49	32	1,5
19-4-36	39	30	1,3
31-4-36	42	30	4,4
1-5-36 11 h.	36	33	1
accouchement à 15 h. 30			
1-5-36 19 h.	27	33	0,8

Là encore, mêmes résultats pendant deux mois : G-SH et VG ont subi quelques variations ; C Gl G n'a pas sensiblement varié puis arrive le travail : chute brutale de G, diminution de C Gl G alors que le V. G. monte.

Ajoutons aux observations ces remarques de M. Lemeland.

Le retour à la glutathionémie normale est dû uniquement à l'augmentation du nombre des hématies.

Il est dû uniquement à l'augmentation de la concentration globulaire.

Il est dû à la fois à l'augmentation du nombre des hématies et à celle de la concentration du glutathion dans les hématies.

GLUTATHION ET AVORTEMENT

Une remarque importante a été faite par H.-J. LEMELAND et DELÉTANG (34). Ayant observé la chute de la glutathionémie qui coïncide avec le travail de l'accouchement normal, ils ont étudié les variations de la glutathionémie « non plus dans le cas du travail spontané naturel, mais dans le cas du travail provoqué artificiellement », et ils donnent les observations relatives à deux avortements provoqués.

Mêmes notations que précédemment :

CAS N° 1. - Observation n° 42 bis, 1934, Mme B..., 23 ans, primipare.

Entre le 30 décembre 1933, pour douleurs abdominales et métrorragies. Dernières règles du 24 au 29 août 1933, enceinte de 5 mois environ. Après quelques jours d'observation, l'évacuation de l'utérus est décidée

		<u>G</u>	<u>G'</u>	<u>VG</u>	<u>V G I G</u>	<u>V G I G'</u>
8-1-34	10 h.	36	48	25	1,44	1,92
	10 h. 30	pose d'une laminaire				
	10 h.	25	41	25	1	1,64
9-1-36	2 h.	début des douleurs				
	11 h.	dilatation aux bougies, pose d'un ballon				
	16 h.	expulsion du ballon et d'un fœtus de 350 gr.				
	19 h.	délivrance artificielle du placenta de 80 gr.				
10-1-36	10 h.	21	36	25	0,84	1,44

CAS N° 2. — Observation n° 245 bis, 1934, Mme Ch..., 41 ans, primipare.

Entre le 16 février 1934 pour hémorragie grave au cours de la grossesse. Dernières règles du 22 au 26 novembre, ce qui correspondrait à une grossesse de 2 mois 1/2 environ.

A l'examen, on trouve un utérus dont le volume est nettement supérieur à celui d'une grossesse de cet âge. Après quelques jours

d'observation, la réaction d'Hinglais étant ultra-positive, on pose le diagnostic de môle hydatiforme et on décide d'évacuer l'utérus.

		<u>G</u>	<u>G'</u>	<u>VG</u>	<u>CGIG</u>	<u>CGIG'</u>
5-3-34	11 h.	23	35	27,5	0,83	1,24
	17 h.	pose d'une laminaire				
6-3-34	10 h.	19	32	25	0,76	1,27
	17 h.	pose d'une laminaire				
	22 h.	début des douleurs				
7-3-34	2 h.	expulsion d'une môle de 620 gr.				
	10 h.	15	30	25,6	0,58	1,17
	10 h.	curetage				
8-3-34	10 h.	29	37	25,7	1,1	1,4
9-3-34	9 h.	30	36	22,1	1,38	1,62
30-4-34	10 h.	23	42,5	30,5	0,75	1,39

D'où les conclusions des auteurs :

1° L'avortement amène une chute du glutathion réduit du sang de même ordre que l'accouchement naturel.

2° L'expulsion d'une môle hydatiforme amène une chute de la glutathionémie du même ordre que l'expulsion d'un fœtus et que l'accouchement normal.

3° Ces considérations permettent dans l'explication du phénomène d'éliminer la possibilité d'une réaction du fœtus et nous font croire que la baisse de la glutathionémie résulte mécaniquement des contractions du muscle utérin, et peut-être, des modifications circulatoires amenées par celles-ci.

TENEUR EN GLUTATHION REDUIT DE L'UTERUS GRAVIDE

H.-J. LEMELAND et R. DELÉTANG (35) ont pratiqué le dosage du glutathion réduit dans la paroi utérine par la méthode de Tunnicliffe. Ils y ont été amenés par la considération de la chute de la glutathionémie qui accompagne et suit le travail aussi bien dans l'accouchement spontané que dans l'avortement d'un fœtus ou d'une môle, chute qu'ils attribuent à l'utérus lui-même et à ses transformations subies pendant le travail.

OBSERVATIONS

Cas N° 1 : Mme M..., observation n° 479 bis, II-geste, entre pour accidents dus à une torsion brusque d'un kyste de l'ovaire. Retard des règles de 15 jours. Opérée antérieurement d'ovariotomie droite. Hystérectomie le 19 mai 1934. L'utérus pesant 90 gr. présente une grossesse très jeune. Embryon non vu. Impossibilité de dégager l'œuf des caduques. Dosage *in toto* immédiat. Sang de la femme prélevé avant l'anesthésie.

Cas N° 2 : Mme Sc... Observation n° 414 bis, V-geste, cardiaque, ayant subi 4 avortements provoqués antérieurement par suite de sa lésion cardiaque. Grossesse de 2 mois environ. Hystérectomie le 16 avril 1934. Utérus pesant 230 gr. Embryon de 2 gr. Placenta de 13,13 gr. Dosages effectués dans un prélèvement fait sur l'utérus et sans la totalité du placenta et de l'embryon. Dosages immédiats.

Cas N° 3 : Mme Ma... Observation n° 489, II-geste, dernières règles du 20 au 23 août 1933, terme calculé 3 juin 1934. Bassin rétréci. Basiotripsie au premier accouchement. Césarienne haute le 24 mai 1934. Prélèvement du sang de la mère avant l'opération, d'un lambeau de la face antérieure de l'utérus, du sang du cordon et du placenta. Dosages immédiats.

Cas N° 4 : Mme Bo... Observation n° 473, I-geste. Bassin rétréci. A terme, d'après ses dernières règles, le 20 mai 1934. Opération césarienne haute le 18 mai 1934 avant tout début de travail. Prélèvement d'un lambeau de 26 gr. de la face antérieure de l'utérus en faisant l'incision avant l'évacuation utérine. Dosage immédiat. Sang de la femme prélevé avant l'anesthésie.

Cas N° 5 : Mme On... Observation n° 464, III-geste. Bassin généralement rétréci. Femme ayant subi des interventions antérieures nombreuses sur les voies urinaires. A terme. Début du travail le 15 mai 1934, à 10 heures. Opération à 17 heures : césarienne classique suivie d'hystérectomie subtotale après extériorisation de l'utérus. Dosages pra-

tiqués immédiatement sur des prélèvements opérés sur l'utérus recueilli après l'opération : 1° sur la face antérieure ; 2° sur le bord gauche.

Résultats en mgr. pour 100 gr.

	Glutathion de l'utérus		Glutathion sanguin	
Cas n° 1 (utérus + œuf)	85	118	32	40
Cas n° 2 (utérus)	45	72	—	—
Cas n° 3 (utérus)	114	145	22	30
Cas n° 4 (utérus)	132	150	32	38
Cas n° 5 (utérus)	148	172	—	—

CONCLUSIONS. — 1° L'utérus gravide contient une quantité de glutathion réduit beaucoup plus considérable que celle notée jusque là dans les muscles.

2° Ce phénomène se produit dès le début de la gestation et semble augmenter considérablement à mesure qu'on se rapproche du terme.

3° Cette teneur est comparable dans les œufs jeunes à celle des capsules surrénales et arrive à dépasser ce taux à la fin de la grossesse et surtout au début du travail. A ce moment, l'utérus apparaît comme un des organes les plus riches en glutathion qui aient été signalés.

4° Cette augmentation n'est pas en rapport avec une augmentation parallèle de la glutathionémie.

A quoi tient cette haute teneur de l'utérus gravide en glutathion. Il semble surprenant que cet organe musculaire en contienne un taux si élevé et H.-J. Lemeland en arrive à considérer l'utérus comme une glande « soit qu'il élabore lui-même le glutathion, soit qu'il l'emmagine ».

Cette conception anatomo physiologique de l'utérus fonctionnant comme une glande a déjà été envisagée par Keiffer (glande myométrale, et Durante (glomi).

Keiffer et Durante ont étudié l'histo-physiologie des vaisseaux fonctionnels de l'utérus, la structure très spéciale des artères, la complexité des canaux vasculaires qui ne seraient pas de simples conducteurs du courant sanguin.

Pour Keiffer (36), l'utérus est une expansion énorme, une hypertrophie locale colossale des parois vasculaires (ce que confirmerait l'embryologie).

La structure de ces vaisseaux avec des sphincters, des lacunes vasculaires où l'endothélium repose sur le stroma est à

rapprocher de la structure des glomi, petits organes constitués par des pelotons d'artérioles dont les parois sont noyées dans une couche de cellules épithélioïdes à réaction chromaffine.

Durante note cette analogie d'anatomie physiologique entre glomi et utérus. Même constitution des éléments épithélioïdes (en période fonctionnelle : caduque). Dans ces glomi, les cellules perdent leur qualité de contractilité pour devenir glandes endocrines et mettent en liberté des substances, graisses, glyco-gène, protéines qui déversées dans les vaisseaux maternels seront utilisées directement par le fœtus sans passer par la circulation générale.

Les cellules chromaffines sont également représentées sous forme d'amas plus ou moins importants, elles fourniraient *in situ* l'adrénaline nécessaire à la contraction du myomètre.

Cette hypothèse du fonctionnement de l'utérus en glande endocrine paraît bien tentante pour l'explication de la haute teneur en glutathion de l'utérus, elle jetterait un jour nouveau sur la physiologie de la grossesse. Mais si en réalité il ne s'agit pas d'une sorte de surrénale accessoire, il faut au moins qu'on soit en présence d'un organe de réserve qui opère pour le glutathion comme agit envers le calcium le placenta.

Reste à élucider la mobilisation du produit emmagasiné ou sécrété. Cette augmentation de production doit avoir comme but la nutrition du fœtus, il se peut d'ailleurs qu'il y ait chez la mère un phénomène d'accoutumance à un apport plus considérable de glutathion, d'où consommation plus grande dans ses tissus qui travaillent plus du fait de la grossesse. Mais à priori, rien ne semble s'opposer à ce que la molécule de glutathion qui n'est pas volumineuse puisse passer à travers le placenta, car nous avons vu plus haut que si la grosse et complexe molécule protéinique ne peut pas passer le filtre placentaire, il semble n'en être pas de même des molécules moins complexes. Toutefois, le glutathion pourrait-il se décomposer en ses éléments, avec reconstitution derrière le placenta.

Un certain nombre de faits militent en faveur de ces hypothèses ; nous ne pouvons que citer H.-J. Lemeland et R. Delé-tang (37) :

FCETUS ET GLUTATHION

1° Le sang fœtal contient beaucoup plus de glutathion ré-

duit que le sang maternel, 25 à 36 mgr. % pour la mère, 46 à 52 mgr. % pour le fœtus, selon l'indicateur employé.

2° Le sang fœtal étant beaucoup plus riche en hématies que le sang maternel, la concentration globulaire est la même pour les deux.

3° Le placenta semble être le régulateur entre les deux sangs.

4° La teneur énorme de l'utérus gravide permet de penser qu'en cet organe se trouve la source du glutathion fœtal.

5° Le sang fœtal riche en hématies et en glutathion, assure une respiration anaérobie du fœtus plus facile et plus active.

CONCLUSIONS GENERALES

I. — Le glutathion tripeptide soufré, encore imparfaitement connu dans le mécanisme de son action tissulaire, se montre cependant d'une importance exceptionnelle dans les phénomènes vitaux en raison de son rôle dans les réactions d'oxydo-réduction.

II. — Corps connu depuis peu, il suscite tous les jours de nouvelles publications, conséquence de travaux et d'expériences suivies dans les domaines physiologiques et pathologiques les plus divers.

III. — Défini chimiquement, on lui a trouvé des réactions propres.

IV. — Constant dans toutes les cellules, il prédomine dans des lieux d'élection, dans les surrénales, dans le « glomus » utérin qui semblent sinon le fabriquer, du moins l'emmagasiner.

V. — Après avoir fait une esquisse générale du sujet pour montrer l'influence primordiale que les chercheurs sont amenés à attribuer au glutathion en biologie, nous avons réuni ici un certain nombre de faits et d'observations concernant le glutathion dans ses rapports avec la gestation, cette fonction physiologique si importante qui perturbe toute l'économie maternelle.

VI. — Dans une question comme celle du glutathion, en pleine évolution, sujette à bien des transformations mais dont les bases paraissent solides, l'avenir apportera des données nouvelles, et peut-être du plus haut intérêt, surtout si, un jour, la thérapeutique pouvait compter sur un corps nouveau.

VII. — Les deux éléments que nous avons surtout désiré mettre en relief et sur lesquels MM. LEMELAND et DELÉTANG ont insisté, sont, d'une part, la haute teneur en glutathion de l'utérus gravide ; d'autre part, la chute de la glutathionémie au cours de l'accouchement, chute importante qui se produit brutalement, non seulement avec l'accouchement, mais avec l'avortement et l'expulsion d'une môle, qui n'est pas par conséquent en rapport avec l'expulsion d'un fœtus.

VIII. — Cette chute correspond à un état de déséquilibre subit dont la rapidité est plus frappante encore que la valeur quantitative.

IX. — Pour en tenter une explication, on pense au rôle du

« glomus » utérin jouant le rôle de glande à sécrétion interne ou même seulement comme organe de réserve.

X. — Le taux de glutathion dans le sang varie peu ou augmente légèrement à la fin de la gestation. En quoi le travail de l'accouchement peut-il être cause de cette chute, le glutathion ne tendant à reprendre qu'assez lentement sa valeur primitive dans les globules ?

XI. — L'organisme ne se serait-il pas adapté à une production de glutathion accrue due à la réplétion de l'utérus, puis, suivant l'hypothèse de LEMELAND, ce seraient les contractions du travail qui, broyant les « glomi » utérins, détruiraient les cellules génératrices ou modifieraient brusquement leur forme d'adaptation à la synthèse du glutathion ? Ou y a-t-il un effet dû aux modifications circulatoires ?

XII. — De toutes façons, une source de glutathion à laquelle se serait habitué l'organisme maternel disparaîtrait, le taux baisserait dans le sang — on ne peut pas préjuger de la destruction ou de la migration du corps.

XIII. — Quelle va être la réaction de l'organisme maternel. Peu à peu, le taux du glutathion sanguin reprendra son niveau normal, mais pendant cette évolution, il y aura déficience en glutathion ; or, on a vu que, dans bien des états pathologiques spontanés ou provoqués dans les intoxications, la tuberculose, par exemple, le taux du glutathion sanguin a tendance à baisser.

XIV. — La femme se trouverait par conséquent dans un état favorable à l'infection (LEMELAND). Généralement, les suites de couches sont normales, la femme n'accusant qu'un état d'asthénie, mais que survienne une infection, elle sera très grave. Il semble que les facultés de défense soient réduites, fait qu'on ne saurait mettre sur le compte de l'hémorragie, quand on sait la rapidité avec laquelle la femme se remet de pertes de sang très abondants.

XV. — Il semble plus logique d'admettre l'influence majeure d'une hypoglutathionémie passagère, la femme retrouvant assez rapidement son équilibre normal.

Vu le Doyen, ROUSSY.

Vu le Président, COUVELAIRE.

Vu et permis d'imprimer :

*Pour le Recteur de l'Académie de Paris,
L'Inspecteur d'Académie, CHARLETY.*

BIBLIOGRAPHIE

1. DE REY-PAILHADE. — *C. R. Ac. Sc.*, CVI, 1683, 1888 ; CVII, 43, 1888.
Bull. Soc. Chim. Biol., XI, 308, 1929.
2. HOPKINS. — *Bioch. Journ.*, XV, 286, 1921. *Journ. of. Biol. Chim.*, 84, 269, 1929.
3. Mlle RÉGNIER. — Thèse Dipl. Sup. Pharmacie, Paris, 1934.
4. INNICLIFFE. — *Bioch. Journ.*, XIX, 194, 1925.
5. Mme RANDOIN et R. FABRE. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, IX, 1027, 1927.
6. LEMELAND et DELÉTANG, *C. R. Soc. Biol.*, CXV, 1518, 1934.
7. BINET et WELLER, *C. R. Ac. Sc.*, CLIIIL, 1185, 1934. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, XVI, 1284, 1934.
8. BINET et BARRET.
9. BINET, BLANCHETIÈRE et ARNAUDET, *C. R. Soc. Biol.*, 104, 56, 1930.
10. BINET et BLANCHETIÈRE.
11. BINET, *C. R. Soc. Biol.*, février 1936.
12. Ackroyd and Hopkins *Bioch. Journ.*, X, 551, 1916.
13. VIVARIO et LECLOUX, *Arch. Intern. de Physiol. et de Path.*, XXXII, 1, 1930.
14. BINET et MAGROU, *C. R. Ac. Sc.*, 142, 1415, 1931.
15. Léon BINET et MAGNOU.
16. BINET et ARNAUDET.
17. *Reimann Protopl.*, X, 82, 1930.
18. *Hammet Protopl.*, V, 535, 1929.
19. REIMANN and HAMMET, *Proceed. Soc. exp. Biol. and Med.*, 27, 20, 1929.
20. VEGTLIN JOHNSON and DYER, *Journ. Pharm. and Exp. Therap.*, 24, 305, 1924.
21. FIRKERT, 3^e Conf. de la Laeuwenhoek Vereeniging, 1930.
22. ACHARD, LÉVY, GUTHMANN, *Bull. Ac. Méd.*, CVII, 566, 1932.
23. BORSALINO, *Giorn. di Clin. Med.*, 10 oct. 1931.
24. BETHOUX, *Le Sang*, N° 7, p. 697, 1935.
25. VARELA, MUNILLA et DUOMARCO, *C. R. Soc. Biol.*, 111, 533, 1932.
26. ACHARD et LÉVY, *Journ. de Physiol. et Path. Gén.*, 32, 380, 1934.
27. JOYET, LAVERGNE. — *Protopl.*, 23, 50, 1935.
28. CHANTOUL. — *C. R. Soc. Biol.*, 110, 556, 665, 757, 1932 et 114, 893, 1933.
29. BINET et GLEY. — *C. R. Soc. Biol.*, 112, 1634, 1933.
30. BINET. — *Traité de Physiologie*, T. XI : Croissance.
31. BLANCHETIÈRE, BINET et ARNAUDET. — *C. R. Soc. Biol.*, 104, 163, 1930.
32. RAICES. — *Bol. de la Soc. de Obst. y Gynec de Buenos Aires*, 12, 628, 1933.
33. SALA. — *Bol. de la Soc. de Obst. y Gynec de Buenos Aires*, 13, 313, 1934.
34. LEMÉLAND et DELÉTANG. — *C. R. Soc. Biol.*, 116, 381, 1934.
35. LEMÉLAND et DELÉTANG. — *C. R. Soc. Biol.*, 116, 383, 1934.
36. *Presse Médicale*, 20 déc. 1933, N° 101, p. 2064.
37. LEMÉLAND. — *Le Siècle Médical*, 17 déc. 1934, N° 189, VIII^e année ; 1^{er} mars 1934, N° 170, VIII^e année.
38. DELÉTANG. — *La Pharmacie Française*, août-sept.-oct. 1935.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	page	9
--------------------	------	---

I

Généralités	»	11
Isolement du glutathion	»	15
Propriétés	»	15
Caractérisation	»	17
Dosage du glutathion	»	17
Diffusion du glutathion	»	20
Répartition et origines dans l'organisme.....	»	21
Glutathion et croissance	»	22
Etats pathologiques et glutathion	»	25

II

Influence du glutathion	»	27
Glutathion et surrénales pendant la gestation	»	32
Glutathion, sang et grossesse	»	33
Glutathion et accouchement	»	35
Glutathion et avortement	»	39
Teneur en glutathion	»	41
Conclusions générales.....	»	44
Bibliographie	»	47

